Ueber

Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf 3 Phenylpyrazolon

sowie

Darstellung von Iso-, Anti- und Thiopyrin.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

hohen philosophischen Facultät

der

Universität Rostock

vorgelegt von

Wilhelm Rassmann

geprüfter Nahrungsmittel-Chemiker in Freiberg in Sachsen.

Freiberg

Gerlach'sche Buchdruckerei

1902.

Referent: Herr Prof. Dr. *A. Michaelis.*

Seiner Familie gewidmet.

Allgemeiner Theil.

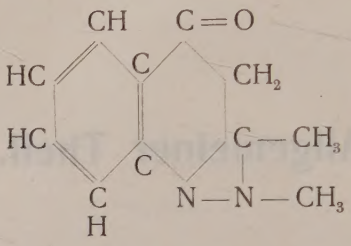
Nachdem die, durch die Erkenntniss der Condensationsfähigkeit der Ester von Ketonsäuren mit Hydrazin und seinen Derivaten entdeckte Klasse von Verbindungen, welche wir als Pyrazol-Derivate zusammenfassen, nicht nur eine grosse wissenschaftliche Bedeutung in der organischen Chemie erlangt, sondern auch vielfache medicinische Anwendung und technische Darstellung in Gestalt des Antipyrins, des Tolypyrins u. a. gefunden hat, wurde eine grosse Zahl von Untersuchungen über diese so wichtig gewordene Körperklasse ausgeführt. Im Jahre 1885 veröffentlichten L. Knorr* und Alb. Blank und Jödicke ihre Erfahrungen über die Condensation von Benzoylacetessigester, von Acetbenzalessigester, sowie von o- und p-Nitrobenzoylacetessigester mit Phenylhydrazin.

Knorr hält es nach diesen Forschungen für wahrscheinlich, dass die meisten β-Diketone mit primären arom. Hydrazinen Pyrazol-Derivate geben, und dass die meisten ungesättigten Ketone und Aldehyde mit primären aromatischen Hydrazinen sauerstofffreie Pyrazol-Derivate liefern, während sauerstoffhaltige Pyrazolbasen entstehen, wenn die den ungesättigten Ketonen entsprechenden ungesättigten Säuren auf primären arom. Hydrazin einwirken. Hier tritt zuerst die Erkenntniss der richtigen Konstitution dieser Verbindungen auf, während noch zwei Jahre früher L. Knorr** das Einwirkungsprodukt von Acetessigester auf Phenyl-

*) Ber. XIX, 311, 931, 2259.

**) Ber. XVII, 2597; XVIII, 546 u. 2032.

hydrazin als ein Chinizin-Derivat auffasste und daher dem daraus hergestellten Antipyrin die irrige Formel beilegte:



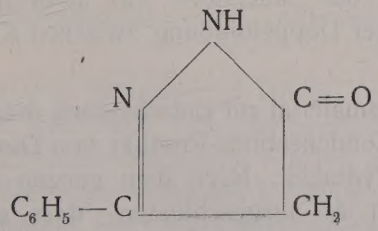
Die letztverflossenen anderthalb Decennien haben nun, angezogen durch die Mannigfaltigkeit der Verbindungen, zumal in letzter Zeit durch Knorr's Untersuchungen über die sogenannten Doppeltautomerien, dann aber auch durch die Aussicht ähnlich werthvolle Körper zu finden, wie das Antipyrin, eine grosse Anzahl von Forschern auf diesem Gebiete vereinigt. L. Knorr, E. Buchner und ihre Schüler, ferner S. Ruhemann, von Pechmann und von Rothenburg, ferner die Italiener Balbiano, Severini und Marchetti haben lebhaften Antheil an der Erforschung dieses Gebiets der organischen Chemie genommen. Knorr's hervorragendes Verdienst war es auch, Einheitlichkeit der Nomenclatur sowohl hinsichtlich der Ortbestimmung im Molecul, als auch der Reduktions- und Oxydations-Stufen geschaffen zu haben.

Den Arbeiten von A. Michaelis und seiner Schüler verdanken wir die Erkenntniss der Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf die Pyrazolone, sowie die Kenntniss des Thiopyrins. A. Michaelis war es auch, welcher aus diesen Arbeiten den richtigen Schluss über die Atombindung im Antipyrin zog, und dadurch dieses in natürlichen Zusammenschluss mit Pyrazolon- und Pyrazol-Verbindungen brachte.

Die meisten dieser Arbeiten gehen von demjenigen Pyrazolon aus, welches wir erhalten, wenn man Phenylhydrazin mit Ketonsäure-Estern behandelt, welche also das Phenyl am Stickstoff, mithin nach Knorr's Bezeichnung in 1. Stellung des Pyrazolringes tragen müssen.

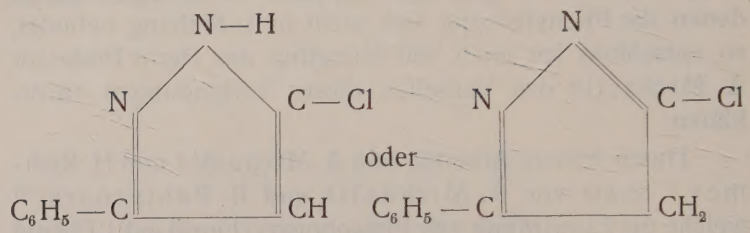
Da es nun interessant erschien, das Verhalten derjenigen Pyrazolverbindungen genauer zu untersuchen, in denen die Phenylgruppe sich nicht in 1. Stellung befindet, so entschloss ich mich, auf Anregung des Herrn Professor A. Michaelis das Verhalten dieser Verbindungen aufzuklären.

Durch frühere Arbeiten von A. Michaelis und H. Röhmer,* sowie von A. Michaelis und R. Pasternack,** welche die Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf 1 Phenyl 3 Methyl 5 Pyrazolon, sowie auf Antipyrin studirten, war klargestellt, dass bei Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf 1 Phenyl 3 Methyl Pyrazolon sich der Sauerstoff in 5. Stellung und ein Wasserstoff-Atom der Methylengruppe (4) als Hydroxyl mit der Phosphorylgruppe des Oxychlorids zu Phosphorsäure vereinigen und Chlor an Stelle des Sauerstoffs unter Doppelbindung zwischen den Kohlenstoff-Atomen in 4. und 5. Stellung des Pyrazolringes tritt. Geht man aber, wie ich den Weg für meine Untersuchungen gewählt, von einem nur in 3. Stellung substituirten Pyrazolring aus, so ist ausser den Wasserstoff-Atomen der Methylengruppe noch ein Wasserstoff-Atom der Imidgruppe vorhanden, welches in Reaktion treten könnte. Es ist somit zunächst die Frage zu beantworten: Wenn Phosphoroxychlorid auf 3 Phenyl 5 Pyrazolon einwirkt, wird nur der Wasserstoff der Methylengruppe (4) verwendet, oder kann auch der Wasserstoff der Imidgruppe (1) in Mitleidenschaft gezogen werden? Es könnten somit 2 isomere Verbindungen entstehen nach beifolgenden Schemen:



*) Ber. XXXI, 2907.
**) Ber. XXXII, 2402.

kann geben 1 2



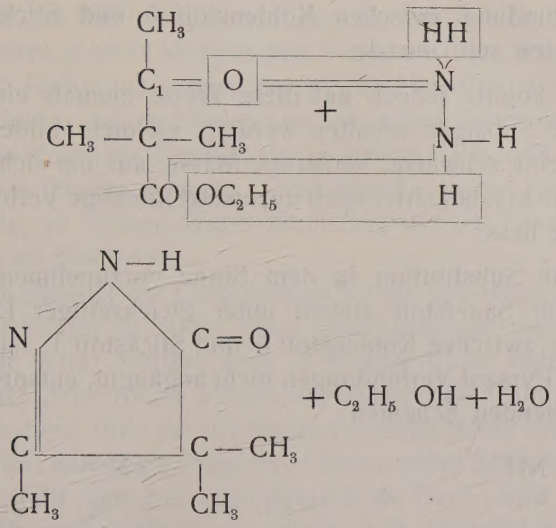
1) unter Doppelbindung von den Kohlenstoffatomen 4 und 5, wie nach den seitherigen Forschungen feststeht,

2) zwischen den Kohlenstoffatomen 5 und dem Stickstoffatom 1.

Dass in anderen Ringsystemen ein solcher Zusammenschluss zwischen Kohlenstoff und Stickstoff unter Bildung einer C—Cl-Verbindung möglich ist, ist bekannt. So geht die Harnsäure beim Behandeln mit Phosphoroxychlorid leicht in Trichlorpurin über. Es war aber die Frage, ob auch bei den Pyrazolonen eine derartige Eventualität eintritt.

Um diese Vorfrage zu entscheiden, wählte ich ein Derivat des Pyrazolons, in welchem alle 3 Wasserstoff-Atome, welche am Pyrazolonringe in 3. und 4. Stellung vorhanden, durch Alkyl ersetzt sind, sodass bei Einwirkung des Phosphoroxychlorids nur das am Stickstoff haftende Wasserstoff-Atom und der Sauerstoff der Carbonylgruppe mit Phosphoroxychlorid in Reaktion treten konnte. Der Eintritt des Chlors an Stelle des Sauerstoffs war dann nur möglich unter gleichzeitiger Doppelbindung zwischen Kohlenstoff 5 und Stickstoff 1.

Als Ausgangsmaterial zur Entscheidung dieser Vorfrage wählte ich das Condensations-Produkt von Dimethyl-Acetessigester mit Hydrazin. Nach dem ganzen Aufbau der Componenten ist es ausgeschlossen, dass eine andere Verbindung als ein Trimethylpyrazolon mit nachstehender Gruppirung entstehen kann.



Die praktische Ausführung soll im experimentellen Theil im Zusammenhang mit der Einwirkung von Phosphoroxychlorid eingehend besprochen werden.

Diese Condensation ist schon früher durch v. Rothenburg* ausgeführt und beschrieben worden. Es tritt hier die unaufgeklärte Thatsache zu Tage, dass das wie oben angegeben dargestellte Trimethylpyrazolon, dessen Analyse ich ausführte und deren Resultate sehr gut zu seiner theoretischen Zusammensetzung stimmten, einen weit niedrigeren Schmelzpunkt besitzt, als von Rothenburg angiebt, nämlich 112° (von Rothenburg 269°). Letzterem muss daher eine ganz andere Verbindung vorgelegen haben als mir; daher erklärt sich auch das weitere, vollkommen abweichende Verhalten.

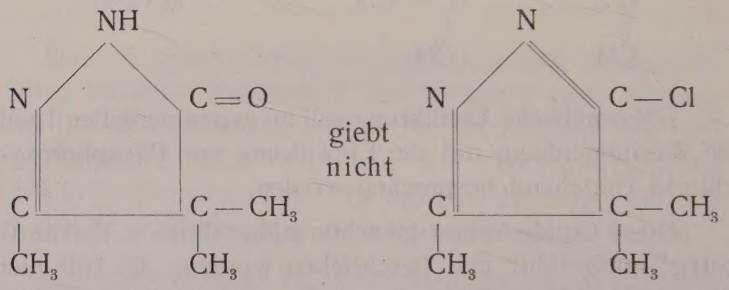
Ich habe nun versucht, in langer Versuchsreihe aus dem von mir erhaltenen Trimethylpyrazolon, durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid, von Tri- und Pentachlorid in den verschiedensten Varianten in Bezug auf Temperatur, Druck, Verdünnung, ein Chlorpyrazol darzustellen, bei dem

*) Journ. f. pr. Ch. 52, 40.

Doppelbindung zwischen Kohlenstoff 5 und Stickstoff 1 eingetreten sein musste.

Es konnte jedoch auf diese Weise niemals eine einheitliche Substanz erhalten werden; vielmehr bildete sich immer eine schwarze, harzartige Masse, aus der sich weder eine feste krystallisirte, noch unzersetzt flüchtige Verbindung erhalten liess.

Eine Substitution in dem Sinne vorzunehmen, dass Chlor für Sauerstoff eintritt unter gleichzeitiger Doppelbindung zwischen Kohlenstoff 5 und Stickstoff 1, ist daher bei den Pyrazol-Verbindungen nicht angängig, entsprechend nachstehenden Schemen:



Nach dieser Erfahrung war es sehr wahrscheinlich, dass das Einwirkungs-Produkt von Phosphoroxychlorid auf ein nur in 3. Stellung substituirtes Pyrazolon, etwa 3 Phenylpyrazolon, wenn eine Einwirkung überhaupt in dem Sinne stattfand, dass Chlor für Sauerstoff eintrat, derartig constituirt sein musste, dass Doppelbindung zwischen den Gruppen 4 und 5, unter Austritt von Hydroxyl, entstand. Die Eigenschaften der so erhaltenen Verbindungen bestätigten diesen Schluss vollkommen.

Ich habe diese Versuche in analoger Weise, wie A. Michaelis, Röhmer und Pasternack sie mit dem 1 Phenyl 3 Methyl-Pyrazolon vornahmen, mit 3 Phenyl-Pyrazolon, welches ich aus Benzoylessigester und Hydrazin-Hydrat-Lösung darstellte, ausgeführt, indem 1 Mol. 3 Phenyl-Pyrazolon mit $1\frac{1}{2}$ Mol. Phosphoroxychlorid im Rohr 10 Stunden

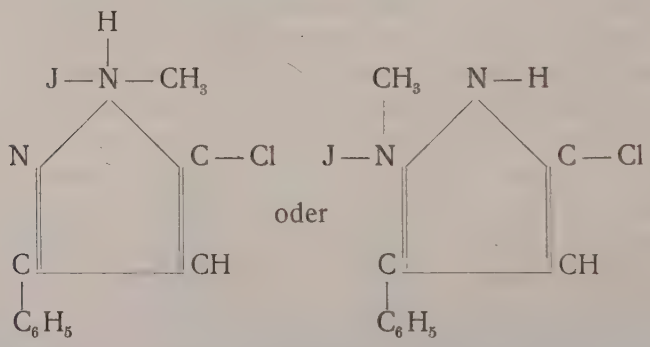
auf 180° bis 200° erhitzt wurden. Es zeigte sich an dem Ausströmen grosser Mengen von Salzsäure-Gas, beim Oeffnen der Rohre, dass eine energische Einwirkung stattgefunden hatte, und es gelang, aus dem schwarzbraunen, dickflüssigen Reaktions-Produkt das gebildete 3 Phenyl 5 Chlorpyrazol in feinen, weissen, zarten Nadeln, welche sich beim Sammeln zu einem Watte ähnlichen Bausch zusammenballten, zu gewinnen.

Das so erhaltene Chlorpyrazol verhält sich Basen gegenüber als Säure; es bildet daher mit Silber und den Alkalimetallen Salze; letztere sind in Wasser leicht löslich und geeignet, dem rohen Reaktionsprodukt das Chlorpyrazol zu entziehen. Aus der alkalischen Lösung fällen verdünnte Säuren das gereinigte Präparat. Concentrirten Säuren gegenüber verhält sich das Chlorpyrazol als Base, wird jedoch durch Wasser wieder daraus gefällt, auch dissociirt das salzsaure Salz beim Eindampfen. In Alkohol, Aether und Benzol ist Chlorpyrazol sehr leicht löslich, nicht in Petroleumäther. Durch anhaltendes Kochen mit Wasser löst es sich in grösseren Mengen und krystallisirt beim Erkalten in der beschriebenen Weise aus.

Die Löslichkeit in kochendem Wasser und die Krystallisation in feinen, zarten, Chininsulfat ähnlichen Nadeln sind Eigenschaften, welche nicht nur dem Chlorpyrazol zukommen, sondern sich fast bei allen Derivaten, mit Ausnahme des Isoantipyrins, wiederholen. Dieses Chlorpyrazol ist sehr reaktionsfähig; ausser den beschriebenen Salzbildungen ist es befähigt, nicht nur Brom und Chlor für Wasserstoff zu substituiren, sondern auch noch mehrere Jod- und Brom-Atome anzulagern, welche durch Behandeln mit Natronlauge entfernt werden können.

Auch diese Verbindungen zeigen als Imid-Derivate noch die doppelte Eigenschaft von Säure und Base. Aber nicht nur negative Elemente sind befähigt substituirend in das Chlorpyrazol einzutreten; aus dem Silbersalz lässt sich mit Leichtigkeit das 1 Methyl 3 Phenyl 5 Chlorpyrazol mittelst Jodmethyl darstellen.

Dieselbe Verbindung erhält man auch direkt, wenn man Jodmethyl auf das Chlorpyrazol einwirken lässt. Es bildet sich dabei zunächst das jodwasserstoffsaure Salz des 1 Methyl 3 Phenyl 5 Chlorpyrazols. Die Lösung dieses, wie auch der übrigen Salze der Verbindung, dissociirt beim Eindampfen. Wie die Atombindung dieser Verbindung aufzufassen, ist nicht mit Sicherheit festzustellen. Es können entweder das Jodatom und das Methyl an das Stickstoffatom 1 oder 2 treten und im letzteren Falle sodann Wanderung der Methylgruppe bei Abspaltung der Jodwasserstoffsäure erfolgen nach folgenden Typen:



Für den weiteren Verlauf des Processes ist es unerheblich, ob die Reaktion in dem einen oder andern Sinne erfolgt; jede Erwärmung führt eine Abspaltung der Jodwasserstoffsäure herbei und das Resultat ist in beiden Fällen das gleiche, nämlich die Bildung von 1 Methyl 3 Phenyl 5 Chlorpyrazol.

Auch diese Verbindung zeigt die gleiche Substitutionsfähigkeit für Halogene, wie die vorige, ebenso das Anlagerungs-Vermögen besonders leicht für Jod, sodass ein Perjodid sich sehr leicht bildet, wenn man Jodmethyl im Ueberschuss und bei zu hoher Temperatur einwirken lässt.

Das 1 Methyl 3 Phenyl 5 Chlorpyrazol löst sich gleich dem vorigen Präparat in Alkohol und Aether, dagegen nur sehr wenig in kochendem Wasser, aus welcher Lösung es in Schuppen auskrystallisirt. Da es noch 3werthig gebun-

denen Stickstoff enthält, so ist die Verbindung noch befähigt 1 Molecul Jodmethyl zu einer Ammoniumbase anzulagern. Diese Anlagerung wurde gleich der vorigen im Einschmelzrohr bei 100° bewirkt; eine gleichzeitige Einwirkung beider Molecule Jodmethyl auf das 3 Phenylchlorpyrazol in einem Process empfiehlt sich nicht, da dann meistens eine Perjodidbildung eintritt. Die Bildung hat zwar an sich keine Schwierigkeit, doch treten dabei schwer zu entfernende Nebenprodukte auf. Das Einwirkungsprodukt krystallisirt in rosettenförmig angeordneten Gebilden, ähnlich denjenigen, welche die Anätzung des Zinks durch Schwefelsäure hervorruft; diese Krystalle liegen jedoch in einer amorphen, gelatinösen Masse eingebettet und es ist schwer, sie davon zu trennen.

Behandelt man das Jodmethylat mit Kaliumhydroxyd, so bildet sich Iso-Antipyrin

$C_{11}H_{12}N_2JCl + 2KOH = C_{11}H_{12}N_2O + KJ + KCl + H_2O.$

Da das Iso-Antipyrin an sich sehr schwer krystallisirt und anscheinend durch das Kali ungünstig beeinflusst wird, so geschah diese Umsetzung besser mit frisch gefälltem Silberoxyd. Schüttelt man eine wässrige Lösung des Jodmethylats mit dem genannten Oxyd, so erhält man ein alkalisch reagirendes Filtrat. Nach dem Eindampfen ist jedoch die alkalische Reaktion verschwunden und der Rückstand besteht nun aus Antipyrin und Chlormethylat. Der Vorgang ist dabei der folgende:

Das Silberoxyd entfernt nur das Jod des angelagerten Jodmethyls und bildet neben Jodsilber das Methylhydroxyd des Chlorpyrazols, daher die alkalische Reaktion.

Beim Erwärmen auf dem Wasserbade setzt sich dieses um in Iso-Antipyrin und Salzsäure, welche ein 2tes Molecul Methylhydroxyl in das Chlormethylat des 1 Methyl 3 Phenyl 5 Chlorpyrazol überführt.

In gleicher Weise wie Kaliumhydroxyd wirkt auch das Kaliumsulfhydrat auf das Jodmethylat ein, indem sich glatt Isothiopyrin bildet.

$C_{11}H_{12}N_2JCl + 2KSH = C_{11}H_{12}N_2S + KJ + KCl + H_2S.$

Während das Isoantipyrin sehr schwer krystallisirt, scheiden sich diese Krystalle, nach dem Entfernen des gebildeten Kaliumchlorids und -jodids sowie des überschüssigen Kaliumsulfhydrats durch Einleiten von Kohlensäure in die alkoholische Lösung, beim Eindampfen und Auskrystallisiren sehr schön ab.

Durch Auflösen in kochendem Wasser, in welchem Isothiopyrin leichter löslich ist, während es sich im kalten Wasser fast nicht löst, erhält man die Verbindung rein in feinen zarten Nadeln.

Dem oxydirenden Einfluss von Chlor in essigsaurer, wässriger Lösung unterworfen, nimmt es 3 Molecule Sauerstoff auf und bildet Oxyisothiopyrin, welches derbe Krystalle bildet. Hierbei scheinen Zwischenprodukte zu entstehen, indem sich während des Einleitens von Chlor in die vollkommen wasserhelle Lösung braunrothe Fällungen bilden, welche sich bei fortgesetztem Einleiten des Chlors stets verändern, bis sie nach vollkommener Sättigung verschwunden sind.

Mit der Oxydation ist eine wesentliche Aenderung der Eigenschaften sowohl hinsichtlich der Krystallform als auch des Schmelzpunktes verbunden. Das Trioxyd enthält 1 Mol. Krystallwasser, während das Thiopyrin wasserfrei krystallisirt.

Auch die Einwirkung von Jodmethyl auf 3 Phenyl 5 Pyrazolon, welche von Rothenburg* schon untersuchte, fand ich, in Uebereinstimmung mit demselben, bei Anwendung äquivalenter Mengen von Pyrazolon und Jodmethyl, derart verlaufend, dass sich zunächst das jodwasserstoffsaure Salz des 1 Methyl 3 Phenyl 5 Pyrazolon bildet, welches beim Kochen mit Wasser die Säure abspaltet und Pyrazolon hinterlässt.

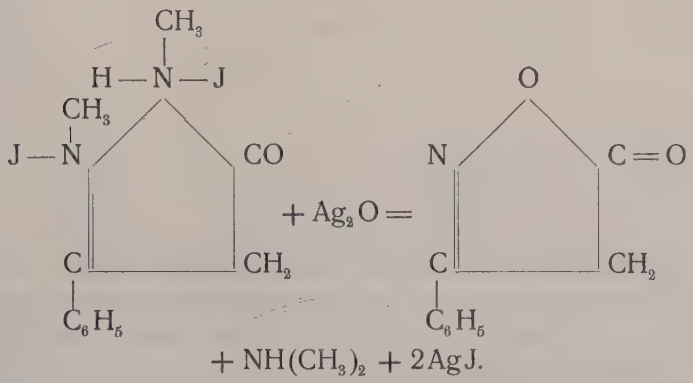
Unterwirft man nun dieses 1 Methyl 3 Phenyl 5 Pyrazolon nochmals der Einwirkung von Jodmethyl, so bedarf

*) Journ. f. pr. Ch. 52, 34.

es längeren Erwärmens unter öfterem Umschütteln, um die Umsetzung zu bewirken.

Es wird sodann das jodwasserstoffsaure Salz des Antipyrins erhalten, aus welchem Kaliumhydroxyd oder Silberoxyd Isoantipyrin frei machen.

Bei diesem letzten Process wird das Auftreten des Geruchs nach Trimethylamin beobachtet. Die Bildung desselben lässt, sofern nicht eine nebensächliche Zersetzung mitspielt, einen theilweise anderen Verlauf des Processes vermuthen der Art, dass γ-Phenylisoxazolon, Dimethylamin und Jod-Silber entstehen.

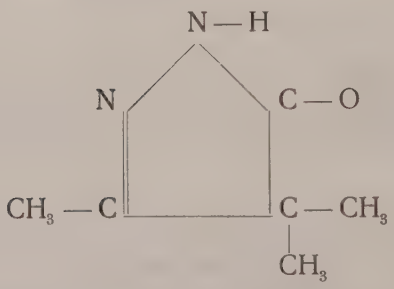


Es gelang jedoch nicht, das Isoxazolon zu isoliren.

Experimenteller Theil.

A. Voruntersuchung.

Trimethylpyrazolon.



Die Darstellung dieser Verbindung geschieht nach von Rothenburg,* indem man je 1 Mol. = 25 Gramm (50 %) Hydrazinhydrat-Lösung und 35 Gramm Dimethylacetessigester mischt.

Die Einwirkung ist sehr bald eine energische; durch Reaktionswärme steigt die Temperatur auf 75—80°, wobei sich die Mischung durch das bei der Reaktion sich ausscheidende Wasser trübt. Dieses, sowie der gleichzeitig abgespaltene Alkohol werden durch Verdunsten entfernt.

Das verbleibende Reaktionsprodukt, das Trimethyl-Pyrazolon, krystallisirt in schönen langen Nadeln oder Säulen, welche sofort auf Thonplatten getrocknet einen Schmelzpunkt zeigten, der zwischen 105 und 109° schwankt.

Durch wiederholtes Umkrystallisiren aus Alkohol erhält man das Präparat rein mit einem konstanten Schmelzpunkt von 112° (von Rothenburg 269°).

*) Journ. f. pr. Ch. 52, 40.

Kohlenstoff- und Wasserstoff-Bestimmung.

0,1930 g Substanz ergab 0,4025 CO_2 und 0,1328 g H_2O.

0,1875 g Substanz geben 35,9 ccm Stickstoff bei 18° C und 767 mm Barometerstand.

Die Elementar-Analyse des Körpers ergab:

	gefunden:	berechnet:
C	= 56,88 %	57,13
N	= 22,36 %	22,22
H	= 7,65 %	7,91
O	= 13,11 %	12,76.

Die Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf Trimethylpyrazolon wurde in 4 Versuchsreihen mit vielen Parallelversuchen hinsichtlich Druck, Temperatur und Verdünnung ausgeführt in nachfolgender Weise:

1. Versuchsreihe. 1 Mol. Trimethyl-Pyrazolon wurde mit anderthalb Mol. Phosphoroxychlorid gemischt in einem langhalsigen Kolben (wie zur Schmelzpunktbestimmung) mit eingesetztem Thermometer und aufgesetztem Steigrohr im Sandbade erwärmt. Anfangs trat keine Reaktion ein, bei 100° löste sich das Trimethylpyrazolon zu einer dickflüssigen braunen Masse. Bei 120—125° blähte sich die Masse blasig auf, wie bei einer beginnenden Verkohlung. Die so gebildete feste Substanz löste sich, wie die dickflüssige in Wasser; sie wurde in Wasser eingetragen, um überschüssiges Phosphoroxychlorid zu zerstören. Die saure Lösung wurde mit Aether ausgeschüttelt, um derselben etwa gebildetes Chlorpyrazol zu entziehen. Die hellgelbe, abgetrennte und mit Kaliumcarbonat getrocknete, ätherische Ausschüttelung gab weder ein Destillat, aus dem ein Chlorpyrazol zu gewinnen, noch einen Rückstand, aus dem ein flüssiges oder krystallisirtes Reaktionsprodukt erhältlich gewesen wäre.

Die abgetrennte wässerige Lösung wurde sodann mit Soda alkalisch gemacht, wobei sich eine braune, harzartige Masse abschied. Da diese in reinem Wasser löslich war, so ist die Ausscheidung auf den Salzgehalt des Wassers

zurückzuführen. Diese in Alkohol, Aether und Wasser leicht lösliche Masse gab beim Eindampfen weder krystallinische noch beim Destilliren mit Wasserdämpfen flüchtige einheitliche Körper, sondern nur Harze.

Auch aus dem Natriumphosphat haltigen Wasser war kein Chlorpyrazol zu erhalten. Derselbe Versuch wurde sodann mit äquivalenten Mengen von Trimethylpyrazolon und Phosphoroxychlorid in gleicher Weise wiederholt, ebenfalls mit negativem Resultat.

Die 2. Versuchsreihe geschah mit 1 Mol. Trimethylpyrazolon und $1\frac{1}{2}$ Mol. Phosphoroxychlorid in geschlossenem Rohre bei 125, 150 und bei 180 bis 200°.

Die 3. Versuchsreihe wurde mit Phosphortrichlorid in gleicher Weise ausgeführt.

Bei der 4. Versuchsreihe benutzte ich ebenso Phosphorpentachlorid.

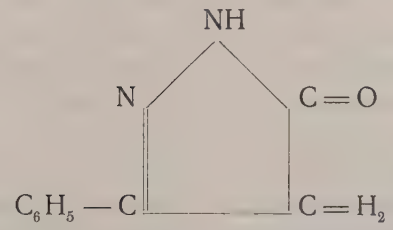
Alle diese Versuche waren vollkommen vergeblich, gleich wie bei dem ersten entstanden nur theils verharzte, dickflüssige, theils mehr oder weniger verkohlte feste Massen, aus denen weder mit Aether noch sonstwie fassbare Verbindungen zu erzielen waren.

Ich glaube mich daher zu der Ansicht berechtigt, dass es nicht möglich ist, aus einem vollkommen in 3. und 4. Stellung durch Alkyle substituirten Pyrazolon mit Phosphoroxychlorid eine Einwirkung der Art vorzunehmen, dass unter Doppelbindung zwischen Kohlenstoff 5 und Stickstoff 1, Sauerstoff und Wasserstoff als Hydroxyl austreten und Chlor an Kohlenstoff 5 eintritt, indem Chlorpyrazol entsteht.

Diese Erfahrung gestattet nun den Schluss, dass bei Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf ein nur in 3. Stellung substituirtes Pyrazolon, sofern diese Einwirkung in dem Sinne stattfindet, dass Chlor unter Austritt von Hydroxyl und Doppelbindung der Atome eintritt, diese Doppelbindung nur zwischen den Kohlenstoff-Atomen 4 und 5 erfolgen kann.

B. Hauptuntersuchung.

3 Phenyl 5 Pyrazolon.



Die Darstellung dieses bereits von von Rothenburg* erhaltenen Präparats geschah durch Einwirkung von Hydrazinhydrat auf Benzoylessigester.

Letzterer wurde nach der von Claisen** angegebenen Vorschrift hergestellt. 100 g Acetessigester, 600 g alkalische Natriumalkoholatlösung, welche 35,5 g Natrium enthalten, und 90 g Benzoylchlorid werden bereit gestellt. Letzteres füllt man in eine Bürette. Den gesammten Acetessigester mischt man mit 300 ccm Natriumalkoholatlösung, kühlt durch Eintauchen in Eiswasser auf 5° ab und lässt unter beständigem Umrühren, indem man sorgt, dass die Temperatur 10 bis 15° nicht überschreitet, 45 ccm Benzoylchlorid innerhalb 10 bis 15 Minuten zufliessen. Die Mischung bleibt ½ Stunde stehen, dann fügt man 150 ccm Aethylatlösung und 22,5 ccm Benzoylchlorid allmählich zu, lässt wieder einige Zeit stehen und fährt in gleicher Weise mit je der Hälfte der vorigen Portion fort, bis alles Aethylat und Benzoylchlorid verbraucht ist.

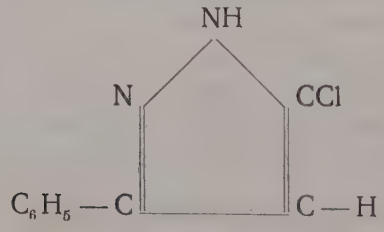
Man erhält einen dicken, gelben Krystallbrei von Natriumbenzoylacetessigester. Nach dem letzten Zusatz lässt man über Nacht stehen, saugt mit Büchner-Trichter ab und wäscht mit Aether nach. Letzterer scheidet aus dem Filtrat noch einiges Salz ab, welches in Lösung gegangen, es wird gesammelt und dem Uebrigen hinzugefügt.

*) Journ. f. pr. Ch. 52. **) Annal. 291, 67 flg.

Je 100 g des Salzes löst man mitsammt dem verunreinigenden Kochsalz in 250 g Wasser, setzt 25 g Salmiak und 60 ccm 10% Salmiakgeist hinzu. Die sich rasch trübende Flüssigkeit wird unter öfterem Umschütteln 5 bis 10 Minuten auf dem Wasserbade auf 35 bis 40° erwärmt und mit Aether wiederholt ausgeschüttelt. Den abgetrennten Aether destillirt man ab, und rectificirt den Rückstand in vacuo bei 18 mm Druck, wobei fast alles bei 159 bis 160° übergeht.

Aequivalente Mengen des nach vorstehender Vorschrift hergestellten Benzoylessigesters und 50% Hydrazinhydratlösung, bei meinen Versuchen 96 g Benzoylessigester und 50 g Hydrazinhydratlösung, werden unter fortgesetztem Rühren auf dem Wasserbade so lange erwärmt, bis plötzlich nach ca. 1 Stunde unter lebhaftem Aufschäumen die Reaktion eintritt. Der sich bildende Alkohol verdampft und die ganze Masse erstarrt auf einmal. Leichter noch geht die Reaktion vor sich, wenn man die Mischbarkeit beider Componenten durch Hinzufügen etwa der gleichen Menge absoluten Alkohols bewirkt. Der Process vollzieht sich dann, sobald der Alkohol zu sieden beginnt. Die erstarrte Masse wird mittelst Aether von anhaftendem Farbstoff befreit und dann aus absolutem Alkohol, in welchem 3 Phenyl 5 Pyrazolon in der Kälte sehr schwer, in der Wärme leichter löslich ist, umkrystallisirt. Die Verbindung krystallisirt in vollkommen weissen Tafeln oder Blättchen mit const. Schmelzpunkt von 236°. Die Ausbeute beträgt aus den angewendeten 96 g Benzoylessigester 70 bis 75 g, ist somit fast quantitativ.

3 Phenyl 5 Chlorpyrazol.



1 Mol. (10 g) des so erhaltenen Pyrazolons wurden mit $1^1/_2$ Mol. (15 g) Phosphoroxychlorid sowohl im Kolben als auch im Einschmelzrohr 4—6 und 10 Stunden auf 150 bis 160° erhitzt. Es zeigte sich jedoch, dass bei dieser Temperatur das Pyrazolon wenig angegriffen wird, indem nach Eintragen des Reaktionsgemisches in Wasser letzterem nur wenig durch Aether entzogen werden kann, während aus der wässerigen Lösung durch Soda unverändertes Pyrazolon gefällt wird. Bei diesen Versuchen war beobachtet worden, dass sich Pyrazolon und Phosphoroxychlorid auch in der Wärme nicht mischten, es erschien daher angezeigt, ein geeignetes Lösungs- (resp. Mischungs-) Mittel hinzuzufügen.

Bei meinen erneuten Versuchen wurden 10 g Pyrazolon, 15 g Phosphoroxychlorid und 5 g Benzol in ein Rohr eingeschlossen und auf 190 bis 200° 10 Stunden erhitzt. Die Rohre enthalten sodann eine graubraune, dickflüssige Masse, welche zur Entfernung überschüssigen Phosphoroxychlorids und der gebildeten Phosphorsäure in kaltes Wasser gegossen wurde. Es scheidet sich dabei ein braunes, aus einer Auflösung von Chlorpyrazol in Benzol mit verharzter Substanz bestehendes dickes Oel ab, welches dem Wasser durch Ausäthern entzogen wurde. Aus dem Wasser fallen, nach dem Uebersättigen mit Soda, nur noch geringe Mengen unveränderten Pyrazolons.

Die abgetrennte ätherische Lösung wurde filtrirt, mit Kaliumcarbonat getrocknet, nochmals filtrirt und sodann wurde Aether und Benzol auf dem Wasserbade abdestillirt. Der Rest wurde aus einem mit sichelförmigem Ansatz versehenen Fraktionirkolben der Destillation unterworfen. Nachdem bei 100° alles Benzol verjagt, bleibt eine braunschwarze Masse, aus welcher bei 300° eine farblose klare Flüssigkeit überdestillirt, welche in dem erweiterten Ansatzrohr zu einem festen, weissgelblichen Körper erstarrt. Dieser aus reinem Chlorpyrazol bestehende Körper löst sich leicht in Alkohol, Aether und Benzol, schwerer in kochendem Wasser, aus welchem er beim Erkalten in blendend weissen,

feinen, zarten Nadeln krystallisirt, welche beim Abtrocknen zu einem Watte ähnlichen Bausch zusammenfilzen. Sie schmelzen bei 142°, sublimiren jedoch schon vorher und lassen sich unzersetzt bei 295° bei gewöhnlichem Druck destilliren. Die Verbindung löst sich in conc. Säuren, Essigsäure, Salzsäure etc. und wird aus denselben mit viel Wasser wieder gefällt. Ebenso leicht löst sie sich in wässrigen Alkalien, aus welchen verdünnte Säuren die unveränderte Verbindung abscheiden.

Bei meinen späteren Darstellungen des Chlorpyrazols benutzte ich die Löslichkeit desselben in kochendem Wasser und Alkali, um dem ersten Reaktionsprodukt das Chlorpyrazol unter Vermeidung der Destillation bei 300°, wobei stets grosse Verluste entstehen, zu entziehen. Das Chlorpyrazol wurde dann durch mehrmaliges Umkrystallisiren aus kochendem Wasser gereinigt.

Die Ausbeute betrug etwa 40 % des angewendeten Pyrazolons.

Kohlenstoff- und Wasserstoff-Bestimmung.

I. 0,1812 g Substanz gaben 0,4006 g CO_2 und 0,0655 H_2O.
II. 0,1510 g „ „ 0,3365 g CO_2 „ 0,0548 H_2O.

Stickstoffbestimmung.

0,1415 g Substanz gaben 19,2 ccm Stickstoff (feucht) bei 773 mm Barometerstand und 21°.

Chlorbestimmung.

0,2493 g Substanz im Einschmelzrohr bei 200° aufgeschlossen ergab 0,2004 g AgCl.

Procentische Zusammensetzung des Chlorpyrazols.

	Gefunden:		Berechnet:
	I	II	
C =	60,24	60,76	60,50
H =	4,01	4,04	3,92
N =	15,42	—	15,68
Cl =	19,85	—	19,90.

Salzsaures Salz.

$C_9H_7N_2Cl_1HCl$.

Leitet man in eine ätherische Lösung der vorigen Verbindung trockenes Chlorwasserstoffgas, so scheidet sich obige Verbindung in Gestalt feiner zarter Nadeln aus, welche man abfiltrirt, sofort mit Aether nachwäscht und auf Thonplatten über Schwefelsäure in vacuo trocknen lässt.

Durch Wasseranziehung zerfällt das Salz in seine Componenten; es schmilzt bei 131°. Der Versuch, sowohl in alkoholischer Lösung als auch in salzsaurer Lösung mittelst Platinchlorid ein Doppelsalz zu erhalten, misslang. Es entstand zwar ein Niederschlag, es gelang jedoch nicht denselben krystallisirt und einheitlich zu gewinnen, um ihn zur Analyse zu verwenden.

Chlorbestimmung.

Das aus alkoholischer Lösung des salzsauren Salzes mit einer gleichen Lösung von Silbernitrat gefällte AgCl betrug aus

I. 0,1734 g Substanz 0,1079 AgCl
II. 0,1342 g „ 0,0887 AgCl.

	Berechnet	Gefunden
I. für	= 1 Cl = 16,59 %	15,40
II. „	= 1 Cl = 16,59 %	16,33.

Silbersalz.

$C_9H_6N_2ClAg$.

Mit Silbernitrat giebt sowohl die heisse, wässerige, als auch alkoholische und ammoniakalische Lösung des Chlorpyrazols einen gelbweissen, voluminösen Niederschlag, welcher im wesentlichen aus obiger Verbindung besteht.

Trotz sehr langen Auswaschens mit Alkohol hält das Salz Chlorpyrazol zurück, so dass bei der Analyse gefunden wurde 34,87 % Silber, während sich 37,66 % für das reine Silbersalz berechnet.

Das Salz ist unlöslich in Wasser, dagegen erscheint es nicht vollkommen unlöslich in Alkohol, indem in der alkoholischen Waschflüssigkeit stets Pyrazol und Silber gefunden wurde.

3 Phenyl 4 Brom 5 Chlorpyrazol.

$C_9H_6N_2ClBr$.

Setzt man zu einer Auflösung von 3 Phenyl 5 Chlorpyrazol in Eisessig nach und nach eine gleiche Lösung von Brom, bis die anfänglich stattfindende Entfärbung nicht mehr eintritt, und giesst das Einwirkungsprodukt in kaltes Wasser, so scheidet sich das gebildete Chlorbrompyrazol als weisser Niederschlag ab. Dieser wird abfiltrirt und mit Wasser gewaschen. Er löst sich leicht in Eisessig, Alkohol, Aether und Benzol, nicht in Wasser. Nach dem Umkrystallisiren bildet es feine weisse Krystallnadeln, welche bei 90° schmelzen.

Die Halogenbestimmung ergab für 0,2905 Substanz $AgCl + AgBr = 0{,}3750$ g entsprechend einem Halogengehalt von 44,98 %, woraus erhalten wurden 0,3226 g AgCl.

Berechnet	Gefunden
Br = 31,06	31,15
Cl = 13,75	13,92.

3 Phenyl 4—5 Dichlorpyrazol.

$C_9H_6N_2Cl_2$.

Leitet man in eine Auflösung von Chlorpyrazol in Eisessig Chlor ein, so bildet sich analoger Weise wie beim Brom obige Verbindung. Es greift jedoch das Chlor noch weiter substituirend ein, Chlorirungsprodukte bildend, von welchen das Dichlorpyrazol nicht zu trennen ist. Um die Verbindung rein zu erhalten, schliesst man genau gleiche Molecule Chlorpyrazol und Phosphorpentachlorid in ein Rohr ein und erwärmt die Mischung im Schiessofen auf 120° 4 Stunden lang.

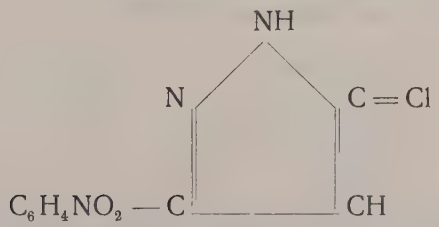
Das erhaltene Chlorpyrazol wird durch Waschen mit Wasser von Phosphorsäure befreit. Das aus kochendem Wasser umkrystallisirte Dichlorpyrazol schmilzt bei 95 bis 96°. Es löst sich leicht in Alkohol, Aether und Eisessig, nicht in kaltem Wasser.

Chlorbestimmung.

0,1795 g Substanz geben 0,2361 g AgCl.

Gefunden	Berechnet
Cl = 32,41 %	32,86 %.

3 Nitrophenyl 5 Chlorpyrazol.



Trägt man 3 Phenyl 5 Chlorpyrazol in kleinen Portionen in eine kalte Mischung von conc. Schwefel- und Salpetersäure zu gleichen Volumen ein, so löst sich dasselbe sehr leicht darin auf unter Erwärmung und Entwickelung braunrother Dämpfe. Giesst man nach einstündigem Stehen die Lösung in kaltes Wasser, so scheidet sich die Verbindung als gelbweisser, flockiger Niederschlag ab. Dieser wird abfiltrirt und mit Wasser gewaschen. Die Nitroverbindung ist leicht löslich in Alkohol, Aether, Eisessig und Benzol und krystallisirt daraus in grüngelb gefärbten Warzen. Aus kochendem Wasser krystallisirt es beim Erkalten in feinen, zarten, gelbgrün gefärbten Nädelchen, welche bei 180° schmelzen.

Stickstoffbestimmung.

0,1173 g Substanz geben bei 766 mm Barometerstand und 19° — 19 ccm feuchten Stickstoff.

Gefunden	Berechnet
18,75 %	18,80.

3 Nitrophenyl 4 Brom 5 Chlorpyrazol.

Löst man die vorige Verbindung in Eisessig und trägt Brom ein oder nitrirt man in gleicher Weise wie vorhin angegeben das bereits bromirte Chlorpyrazol, so erhält man in beiden Fällen obige Verbindung, woraus zugleich hervorgeht, dass die Nitrogruppe im Phenyl- und nicht im Pyrazolringe steht. Sie zeigt das gleiche Verhalten gegenüber den gewöhnlichen Solventien wie das Brom und das Nitrophenylchlorpyrazol. Schmelzpunkt 130°.

Halogenbestimmung.

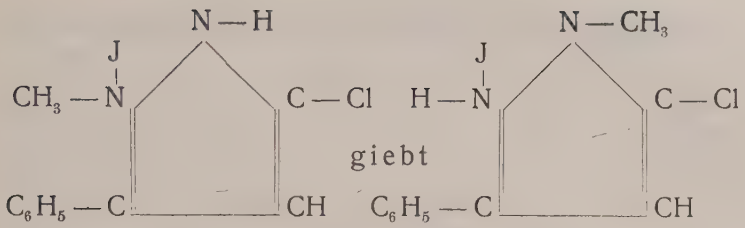
0,1324 g Substanz geben 0,1458 g AgBr + AgCl.

Berechnet	Gefunden
Cl + Br = 38,05	38,36.

1 Methyl 3 Phenyl 5 Chlorpyrazol.

Verreibt man das Silbersalz des Chlorpyrazols mit Aether zu einem zarten Brei und fügt genau äquivalente Mengen Jodmethyl hinzu, so beobachtet man beim Erwärmen der Mischung auf einem ca. 50—60° warmen Wasserbade aus der Bildung von Jodsilber, dass eine Umsetzung stattgefunden. Hierbei ist ein häufiges Umschütteln des mit Kühler versehenen Gefässes nothwendig. Man vermeidet dieses, wenn man die Mischung in ein Rohr einschliesst und auf 100° während 4 Stunden erhitzt.

Die gleiche Verbindung erhält man auch, wenn 3 Phenyl 5 Chlorpyrazol mit äquivalenten Mengen Jodmethyl (ein grösserer Ueberschuss ist zu vermeiden) 4 Stunden im Rohr auf 100° erhitzt wird. Es bildet sich hierbei nicht das Jodmethylat des 3 Phenyls 5 Chlorpyrazols, sondern letzteres lagert sich um zu dem jodwasserstoffsauren Salz des 1 Methyl 3 Phenyl 5 Chlorpyrazol nach beifolgenden Schemen.



Dieses Salz ist in Aether unlöslich. Entnimmt man jedoch den Rohrinhalt mit Alkohol und verdunstet denselben auf dem Wasserbade, so erweist sich der Rückstand löslich in Aether und nicht mehr in Wasser. Das Erwärmen hat genügt, um das Salz zu zersetzen, das gebildete 1 Methyl 5 Chlorpyrazol ist dann in Aether löslich und nach dem Umkrystallisiren aus verdünntem Alkohol jodfrei.

Das 1 Methyl 3 Phenyl 5 Chlorpyrazol löst sich sehr leicht in Alkohol und Aether, sehr wenig in kochendem Wasser, aus dem es in zarten Blättchen beim Erkalten auskrystallisirt. Sein Schmelzpunkt liegt bei 56°. Es mag noch darauf hingewiesen werden, dass man die vollkommene Abspaltung der Jodwasserstoffsäure durch etwas Natronlauge zwar befördern kann, dass aber die Anwendung grosser Vorsicht bedarf, da sich fast immer etwas Jodmethylat des 1 Methyl 3 Phenyl 5 Chlorpyrazol gebildet hat, welches mit Alkali ein Antipyrin bildet und dadurch die Krystallisation und Reindarstellung verhindert.

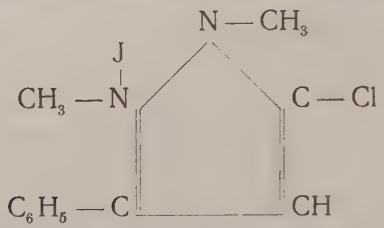
Kohlenwasserstoffbestimmung.

0,2595 g Substanz geben 0,5921 g CO_2 und 0,1059 g H_2O.

0,2090 g Substanz geben 0,1581 g AgCl.

Gefunden	Berechnet
C = 62,15	62,37
H = 4,44	4,65
Cl = 18,60	18,44.

Jodmethylat des 1 Methyl 3 Phenyl 5 Chlorpyrazol.



Erwärmt man 1 Methyl Chlorpyrazol mit äquivalenten Mengen Jodmethyl (ein grosser Ueberschuss ist zu vermeiden, da sonst leicht Perjodidbildung eintritt) im Rohr. 4 Stunden auf 100° unter Verdünnung mit etwas Methylalkohol, welcher die Perjodidbildung hindert, so bildet sich direkt obige Verbindung. Die alkoholische Lösung wird auf dem Wasserbade bis zur Trockene eingedampft und mit Aether von nicht angegriffenem Ausgangsmaterial befreit. Das Jodmethylat wird durch Umkrystallisiren aus kochendem Alkohol, aus welchem die Verbindung theils in feinen Nadeln, theils in derben rhombischen Säulen auskrystallisirt, gereinigt.

Da die Krystalle noch gelb gefärbt waren, so wurden sie nochmals in möglichst wenig Wasser gelöst, mit schwefliger Säure entfärbt und durch freiwillige Verdunstung, ohne Erwärmen, umkrystallisirt.

Das Jodmethylat bildet farblose, kräftige, lange Nadeln, welche sich in kochendem Wasser und Alkohol leicht, weniger in kaltem lösen, nicht in Aether, Benzol und Toluol.

Jodbestimmung.

0,1799 g Substanz geben 0,1260 g AgJ.

Gefunden	Berechnet
J = 37,80	37,84.

Perjodid.

Verwendet man zur Darstellung des Jodmethylats einen Ueberschuss von Jodmethyl und erhitzt man längere Zeit höher als 110°, so erhält man statt des gewünschten Prä-

parates obige Verbindung. Sie entsteht auch, wenn man zu einer Lösung des Jodmethylats freies Jod hinzufügt. Aus kochendem Alkohol umkrystallisirt, bildet es dunkelrothviolette, zarte, Jod ähnliche Blättchen. In kaltem Wasser sind sie nicht löslich, in kochendem sehr wenig, aus welcher Lösung die Verbindung beim Erkalten als rothes Pulver ausfällt. In Aether ist das Perjodid weder in der Wärme noch in der Kälte löslich. Erhitzt man das Perjodid im Reagenzrohr, so giebt es leicht Joddämpfe ab; sein Schmelzpunkt liegt bei 105°.

Zur Jodbestimmung wurde die Verbindung in wässeriger schwefliger Säure gelöst bis fast zur Entfärbung, dann mit Salpetersäure und Silbernitrat versetzt und das ausfallende Jodsilber nach Auswaschen direkt bestimmt.

Jodbestimmung.

0,1455 g Substanz geben 0,1753 g AgJ.

Berechnet	Gefunden
J = 75,30	75,44.

Salzsaures Salz des 1 Methyl 3 Phenyl 5 Chlorpyrazol.

$C_{10}H_9N_2Cl$ — HCl.

Leitet man in eine ätherische Lösung des 1 Methyl Chlorpyrazols einen Strom von getrockneter Salzsäure, so scheidet sich die Verbindung gleich wie beim Chlorpyrazol direkt aus. Das Salz wird auf einem Filter gesammelt, rasch mit Aether gewaschen und auf Thonplatten in vacuo über Schwefelsäure getrocknet.

Das Salz verliert bald seinen Gehalt an Salzsäure und färbt sich dabei gelb. Die Lösung in conc. Salzsäure giebt mit Platinchlorid einen krystallinischen Niederschlag.

Der Schmelzpunkt des salzsauren 1 Methyl 3 Phenyl 5 Chlorpyrazols liegt bei 95°.

Zur Bestimmung des Gehalts an salzbildender Chlorwasserstoffsäure wurde das Salz in Alkohol gelöst und direkt mit einer gleichen Lösung von Silbernitrat versetzt.

0,2320 Substanz geben 0,1420 AgCl.

Berechnet	Gefunden
für 1 Cl 15,57 %	15,32 %.

Platin-Doppelsalz.

$(C_{10}H_9N_2ClHCl)_2PtCl_4 + 2H_2O$.

Löst man das 1 Methyl 3 Phenyl 5 Chlorpyrazol in conc. Salzsäure und fügt eine Lösung von Platinchlorid in Salzsäure und Alkohol hinzu, so entsteht sofort ein gelber Niederschlag. Derselbe wurde auf dem Filter gesammelt und getrocknet, sodann behufs Entfernung von Chlorpyrazol mit Aether gewaschen, in welchem das Doppelsalz unlöslich. Dagegen löst sich das Salz leicht in Alkohol, aus welcher Lösung es bei langsamem Verdunsten in feinen Nadeln krystallisirt.

Das Salz schmilzt bei 193°.

Krystallwasserbestimmung.

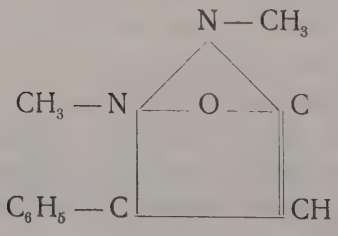
0,6433 g Substanz bei 100° getrocknet gaben einen Gewichtsverlust von 0,0320 g H_2O.

Platinbestimmung.

0,6433 g Substanz gaben 0,1518 Pt.

Berechnet	Gefunden
H_2O 4,56	4,97
Pt 23,36	23,58.

Darstellung von Isoantipyrin.



Löst man das Jodmethylat des 1 Methyl 3 Phenyl 5 Chlorpyrazols unter Erwärmen in absolutem Alkohol, fügt eine alkoholische Lösung von Kaliumhydroxyd hinzu und erwärmt auf dem Wasserbade kurze Zeit, so vollzieht sich die Bildung dieser Verbindung, indem das Jod und das Chloratom durch Sauerstoff ersetzt werden. Zur Entfernung überschüssigen Alkalis leitet man in die alkoholische Lösung so lange Kohlensäure, bis kein weiterer Niederschlag erfolgt und filtrirt sodann das Kaliumbicarbonat sammt dem Chlor- und Jodkalium ab. Das Filtrat verdunstet man auf dem Wasserbade zur Trockene, löst noch einmal in Chloroform, um das Jodkalium völlig zu entfernen und verdampft die Chloroformlösung zur Trockene. Es bleibt dann eine dickflüssige Masse zurück, welche mit Toluol behandelt wurde, um einen krystallisirten Körper zu erhalten. Nach langem Stehen im Exsiccator erstarrte die ganze Masse plötzlich, als sie mit einem Glasstab gerieben wurde, zu einem harten Krystallkuchen, der aus reinem Isoantipyrin bestand. Da vermuthet wurde, dass das Alkali die Krystallisationsfähigkeit beeinträchtige, so wurde die Umsetzung des Jodmethylats mit frischbereitetem Silberoxyd versucht. Der Process verläuft, wie in dem allgemeinen Theil angegeben wurde. Die Trennung des gebildeten Isoantipyrins von dem daneben entstehenden Chlorpyrazol geschah durch Toluol. Auch hierbei war die Verbindung leicht überschmolzen, erstarrte jedoch sogleich beim Reiben mit einem Glasstab. Das so erhaltene Isoantipyrin ist dem Antipyrin ähnlich; es löst sich sehr leicht in Alkokol, Wasser und Chloroform, kaum in Aether und Petroleumäther, schwer in Toluol. Wie Antipyrin zeigt es die gleiche Reaktion mit Eisenchlorid und salpetrige Säure.

Der Schmelzpunkt liegt bei 98°.

Kohlenwasserstoffbestimmung.

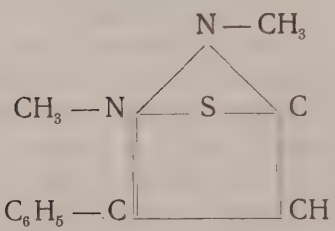
0,1989 g Substanz geben 0,5107 g CO_2 und 0,1157 H_2O.

Stickstoffbestimmung.

0,0952 g Substanz geben 12,5 ccm feuchten Stickstoff bei 768 mm Barometer und 23° C.

Berechnet	Gefunden
C = 70,21	70,71
H = 6,39	6,46
N = 14,89	15,12.

Isothiopyrin.



Zur Darstellung verfährt man in ganz gleicher Weise wie bei der Darstellung des Antipyrins angegeben, nur dass man statt Kaliumhydroxyd, Kaliumsulfhydrat der Auflösung des Jodmethylats hinzufügt. Die Verbindung krystallisirt aus der von anorganischen Nebenprodukten befreiten alkoholischen Lösung das Thiopyrin in derben Nadeln. Da sich das Thiopyrin in kochendem Wasser löst und beim Erkalten daraus leicht krystallisirt, so wurde diese Eigenschaft zur Reinigung benützt.

Das wiederholt aus Wasser umkrystallisirte Isothiopyrin bildet schneeweisse feine Nadeln und ist in Alkohol und Chloroform sehr leicht löslich, weniger in kochendem, fast gar nicht in kaltem Wasser. Mit schwefliger Säure färbt sich dasselbe sofort gelb, ölige Tröpfchen bildend. Nach einiger Zeit, wenn die überschüssige Säure verdunstet ist, verschwindet diese Gelbfärbung und das Thiopyrin wird als solches wieder erhalten.

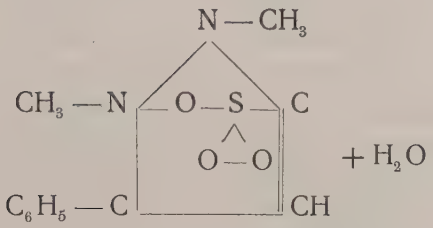
Der Schmelzpunkt liegt bei 178°.

Schwefelbestimmung.

0,0548 g Substanz geben 0,0644 g $BaSO_4$.

Berechnet	Gefunden
S = 15,68 %	15,60.

Oxyisothiopyrin.



Unterwirft man das Thiopyrin dem oxydirenden Einfluss von Chlor oder Brom und Wasser, so erhält man obige Verbindung.

Zur Darstellung wurde Isothiopyrin in Eisessig gelöst und mit soviel Wasser verdünnt, dass das sich auf Wasserzusatz ausscheidende Thiopyrin gerade in Lösung gehalten bleibt. In diese Lösung leitete man Chlorgas bis zur Sättigung. Hierbei beobachtet man gleich beim Durchgang der ersten Blasen eine Trübung und Rothbraunfärbung, welche mit zunehmendem Einleiten immer dichter wird, um, sobald ein gewisser Punkt überschritten, wieder allmählich zu verschwinden, sodass bei vollkommener Sättigung die Lösung wieder vollkommen wasserhell erscheint.

Beim Eindampfen und ruhigen Stehen scheiden sich aus der Lösung derbe, gelblich gefärbte Krystalle ab. Diese lösen sich in kochendem Wasser und besitzen einen Schmelzpunkt von 280 Grad.

In Aether, Benzol und Petroläther ist die Verbindung kaum, in kaltem Alkohol und Chloroform schwer löslich. Leichter löst sie sich in kochendem Alkohol und krystallisirt daraus beim Erkalten. Mit schwefliger Säure zeigt sie die dem Isothiopyrin eigene Reaktion der Gelbfärbung nicht.

Krystallwasserbestimmung.

0,5099 g bei 100—105° 3 Stunden getrocknet ergeben einen Verlust von 0,0371 g.

Schwefelbestimmung.

0,1434 g Substanz mit rauchender Salpetersäure im Rohr auf 250° 12 Stunden erhitzt, gaben $BaSO_4$ — 0,1318 g.

	Berechnet	Gefunden
H_2O =	6,6 %	7,29 %
S =	11,85 %	12,62 %.

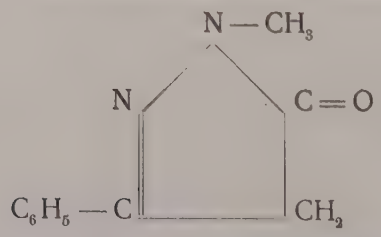
Obgleich diese Zahlen nicht ganz genau stimmen, so ist doch die Zusammensetzung der Verbindung zweifellos die angegebene, da die Formel derartiger Körper bei dem Thiopyrin durch die Untersuchungen von Michaelis und Bindewald sicher festgestellt ist.

Das Oxydationsprodukt ist das innere Salz einer Verbindung, die zugleich ein substituirtes Ammoniumhydroxyd und eine Sulfosäure darstellt.

Auch die Einwirkung von Jodmethyl auf 3 Phenylpyrazolon wurde untersucht, welche schon von Rothenburg ausführte.*

Schliesst man äquivalente Mengen von Pyrazolon und Jodmethyl mit etwas Methylalkohol in ein Rohr ein und erwärmt auf dem Wasserbade 6 Stunden, so bildet sich zunächst das jodwasserstoffsaure Salz des 1 Methyl 3 Phenyl 5 Pyrazolons, welches im Methylalkohol gelöst ist. Verdunstet man sodann den Rohrinhalt auf dem Wasserbade und kocht den Rückstand mit Wasser, so spaltet sich die Jodwasserstoffsäure ab und es bleibt zurück:

1 Methyl 3 Phenyl 5 Pyrazolon.



Diese Verbindung ist in kochendem Wasser wenig, in kaltem Wasser, Aether und kaltem Alkohol fast gar nicht löslich. Am besten löst sie sich in kochendem Alkohol

*) Journ. f. pr. Ch. 52, pg. 34.

und krystallisirt beim Erkalten daraus sehr schön, fast vollkommen weiss, in kleinen Würfeln. Sie löst sich sehr leicht in Alkalien, auch in deren Carbonaten, und wird durch Säuren wieder gefällt. Ihr Schmelzpunkt ist 207°.

Kohlenwasserstoffbestimmung.

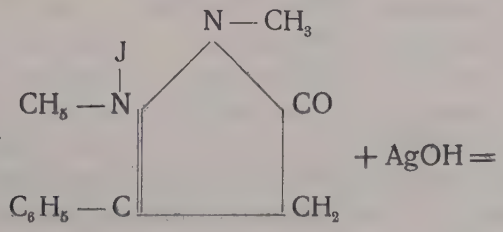
0,1124 g Substanz geben 0,2835 g CO_2 und 0,0590 H_2O.

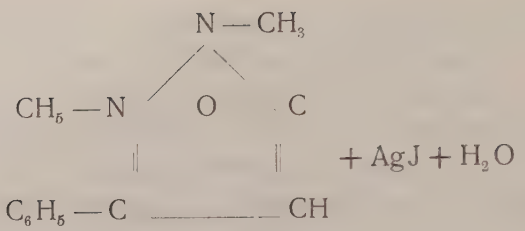
	Berechnet	Gefunden
C =	68,96 %	68,83 %
H =	5,74 %	5,82 %.

Lässt man auf das so erhaltene 1 Methyl 3 Phenyl 5 Pyrazolon erneut Jodmethyl in methylalkoholischer Lösung im Einschmelzrohr bei 100° einwirken, so bedarf es anhaltenden Erwärmens und öfteren Schüttelns, um das Methylpyrazolon in Lösung und damit in Reaktion zu bringen. Das Reaktionsprodukt ist in kochendem Wasser leichter, in kaltem Wasser wenig löslich, nicht in Aether, sehr leicht in Alkohol. Zur Reinigung wurde das Salz in möglichst wenig Alkohol gelöst und mit Aether daraus gefällt. Schmelzpunkt 108°. Ob hier das Jodmethylat des 1 Methyl 3 Phenyl 5 Pyrazolon oder seine Umlagerung zu jodwasserstoffsaurem Isoantipyrin vorliegt, wurde nicht entschieden.

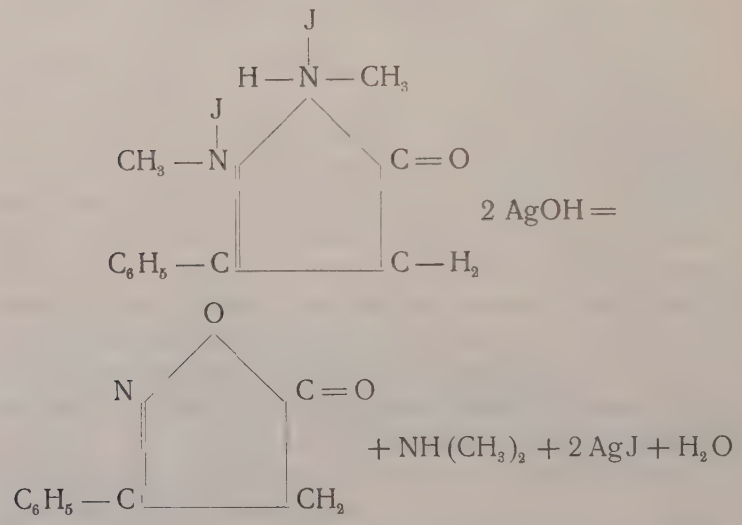
Bei der Umsetzung dieser Verbindung mit Silberoxyd entstand neben Antipyrin ein deutlicher Geruch nach einem Methylamin unter gleichzeitiger Bildung eines Silberspiegels.

Wie schon im allgemeinen Theil ausgeführt, deuten verschiedene Umstände darauf hin, dass neben dem Process der Antipyrinbildung ein zweiter in dem Sinne verläuft, dass Silberoxyd oxydirend den Pyrazolonring angreift und dass neben dem Process I (der Antipyrinbildung)





Process II der Isoxazolonbildung nach folgender Gleichung



einhergeht.

Hierfür spricht zunächst der deutliche Geruch nach Methylamin. Versucht man letzteres durch Destillation zu gewinnen und an Normal-Schwefelsäure zu binden, so gelingt es nicht sofort, was darin begründet ist, dass das entstehende Isoxazolon sehr starke Neigung zeigt, sich mit Basen zu vereinigen. Man erhält jedoch etwas alkalisches Destillat, wenn man dem Kolbeninhalt Kalilauge hinzufügt. Ferner spricht für einen derartigen Verlauf der Umstand, dass ein grosser Theil des Jodsilbers bei der Umsetzung in Lösung gehalten wird und erst vollkommen ausfällt, wenn man das Filtrat der Einwirkung von Silberoxyd auf das Jodmethylat des Methyl-Pyrazolons mit ein wenig

Salpetersäure ansäuert. Hier scheint das Dimethylamin lösend auf Jodsilber einzuwirken.

Endlich spricht für die Isoxazolonbildung die Reduktion des Silberoxyds theils zum Silberspiegel, theils zum amorphen schwarzen Pulver. Diese Reduktion ist bei der Antipyrinbildung nicht erklärlich, wohl aber bei dem Isoxazolon-Process, denn erstens kommt dem Isoxazolon diese Wirkung an sich zu, dann aber kann man sich auch das Jodmethylat des Methyl-Pyrazolons als ein Derivat des Hydrazins denken, in welchem je ein Wasserstoffatom an jedem Stickstoff durch Methyl vertreten und jedes zweite zum Ringschluss verwendet wurde. Wenn eine derartige Auffassung Platz findet, so ist ersichtlich, dass diese zum Ringschluss verwendeten Stickstoffvalenzen mit sehr ungleichartigen Gruppen belastet sind.

Stickstoff 1 des Pyrazolringes trägt als zweiten Substituenten die CO-Gruppe, also ein electronegatives Radical, während Stickstoff 2 mittelst Doppelbindung an einem Kohlenstoff hängt, welcher die positiven Phenyl- und Methylengruppen trägt. Ausser diesen sind beide Stickstoffatome gleichmässig mit Jod belastet. Dass bei einer derartigen Gruppirung das chemische Verhalten beider Stickstoffatome gegenüber Oxydationsmitteln ein verschiedenes sein wird, ist leicht erklärlich und ist die Vermuthung nicht von der Hand zu weisen, dass Silberoxyd in dieser Gruppirung dergestalt auf 2 Mol. Hydrazin wirkt, dass eines derselben erhalten bleibt und das zweite Mol. unter Lösung der Stickstoffbindungen Hydroxyl aufnimmt und dann die gleiche Wirkung wie Hydroxylamin zeigen würde.

$$\begin{array}{l} N = H_2 \\ | \\ N = H_2 \\ \qquad + 2\,AgOH = + \\ NH_2 \\ | \\ NH_2 \end{array} \qquad \begin{array}{l} NH_2 \\ \\ NH_2 - OH \\ \\ NH_2 - OH \\ \qquad\qquad + 2\,Ag \\ NH_2. \end{array}$$

Bekanntlich giebt aber Hydroxylamin und Benzoylessigester Isoxazol.

Wenn es trotzdem nicht gelungen ist, das Isoxazolon rein herzustellen, so ist dieses in dem sehr ähnlichen Verhalten von Isoxazolon und Pyrazolon hinsichtlich Löslichkeit und Reaktionen (mit Eisenchlorid), sowie in der leichten Zersetzlichkeit des Isoxazolon begründet, welche eine Trennung beider sehr erschweren.

Es muss daher späteren Forschungen überlassen bleiben, Mittel und Wege zu finden, diese Trennung vorzunehmen.

Ich will mit meinen letzten Ausführungen nur darauf hinweisen, dass wahrscheinlich ein Uebergang von Pyrazolon zum Isoxazolonring möglich ist.

Vorliegende Arbeit wurde im chemischen Laboratorium der Universität Rostock im Jahre 1900 begonnen und im Jahre 1901 beendet.

Herrn Professor Dr. **A. Michaelis** sage ich auch an dieser Stelle für den mir stets bereitwilligst ertheilten Rath meinen aufrichtigsten Dank.